

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

No

496

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Herbert LEWY

Né le 30 novembre 1909, à San-Salvador (Rép. Salvador)

Chimiothérapie de la Blennorragie

Action des Sulfamides sur l'Organisme et en particulier sur la Spermatogenèse

Président : M. CHEVASSU, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Herbert LEWY

Né le 30 novembre 1909, à San-Salvador (Rép. Salvador)

Chimiothérapie de la Blennorrhagie

Action des Sulfamides sur l'Organisme et en particulier sur la Spermatogenèse

Président : M. CHEVASSU, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1940

LE DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY
	RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	Laignel-Lavastin
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARD.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET..... Bactériologie.
 BOULANGER.. Chimie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROUET..... Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CACHERA..... Pathologie médicale.
 CORDIER..... Anatomie.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE..... Anatomie pathologique.
 DELAY..... Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.).. Physique.
 DESOILLE..... Médecine légale.
 DIGONNET.... Obstétrique.
 DOGNON..... Physique.
 FEVRE..... Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD.... Parasitologie.
 GARCIN..... Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.

MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN.... Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON.... Hygiène.
 LACOMME.... Obstétrique.
 LANTUEJOUL. Obstétrique.
 LAVIER..... Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE.... Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 MARCHAL.... Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOUQUIN.... Pathologie médicale.
 PATEL..... Pathologie chirurgicale.
 PÉTIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET..... Physiologie.
 SÉNÈQUE.... Pathologie chirurgicale.
 SICARD..... Pathologie chirurgicale.
 SOULIE..... Pathologie médicale.
 SUREAU..... Obstétrique.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 WILMOTH.... Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN.... Anatomie pathologique.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER.... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIÉDELIEVRE... Médecine légale.
 VAUDESCAL.... Obstétrique.

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
BRULÉ.....		BROCQ.....	
CATHALA.....		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER...	
CHEVALLIER....		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET	
LAROCHE (G.) ...		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY	
SÉZARY			

MM.

ECALLE.....	Clinique obstétricale.
METZGER.....	
PORTES.....	
VIGNES.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émis dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Bien faible preuve de ma profonde affection et de ma grande reconnaissance.

A MES FRÈRES ET SOEURS

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE

LE DOCTEUR ESTANISLAO VAN SEVEREN

A TOUS LES MIENS

A JACQUES P. RICARDOU

Lauréat de la Faculté de Pharmacie

Témoignage de ma très grande amitié.

A MES AMIS ET CAMARADES D'ÉTUDES

A. MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE BARBELLION

Assistant à la Clinique Urologique de l'Hôpital Necker et de
l'Hôpital Lariboisière

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a aidé de ses conseils ; avec toute
notre gratitude.*

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES
HOPITAUX DE PARIS

A MON MAÎTRE LE PROFESSEUR MAURICE CHEVASSU

Chevalier de la Légion d'honneur
Croix de guerre
Professeur de Clinique Urologique

*Avec nos plus vifs remerciements pour
l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la
présidence de cette thèse.*

Chimiothérapie de la Blennorragie

Action des Sulfamides sur l'Organisme et en particulier sur la Spermatogénèse

INTRODUCTION

Les résultats obtenus ces dernières années d'expérimentation dans le traitement des affections microbiennes par les sulfamides, ont été si encourageants, que la chimiothérapie de la blennorragie est entrée dans la pratique courante.

L'action des sulfamides est nette sur le gonocoque *in vivo*, mais elle se manifeste aussi sur l'organisme tout entier ; si toutes les fonctions de celui-ci peuvent en être troublées, la fonction spermatogénétique semble assez profondément modifiée.

Or, la blennorragie porte peu d'atteinte aux facultés génitales de l'individu, il ne faudrait donc pas qu'un médicament destiné à la combattre vienne altérer les fonctions que celle-ci avait épargnée.

C'est sur l'action des sulfamides dans la blennorragie masculine ; leur action sur l'organisme en général et surtout sur la spermatogénèse que nos recherches porteront.

HISTORIQUE

Depuis quelques années, la chimiothérapie de la blennorrhagie semblait abandonnée ; mais en 1935, Klarer et Mietzch dans les laboratoires de l'I. G. Farhen, réalisent la synthèse d'une matière colorante nouvelle, réellement active, et qui reçoit les noms de streptozon SS, Prontosil (floram), et après : prontosil soluble. Domagk, les propose le premier contre les streptococcies, ayant déjà fait des expériences favorables dans les streptococcies expérimentales.

La chimiothérapie a trouvé son chemin.

Tant en Allemagne, Etats-Unis, France, les chercheurs poursuivent infatigables leurs travaux, si jusqu'à cette époque la chimiothérapie avait paru impuissante dans les infections microbiennes, avec l'affection streptococcique elle nous fournit ses premiers succès.

En novembre 1935, J. et Mme Tréfouël, F. Nitti et D. Bouet au laboratoire de M. Fourneau à l'Institut Pasteur signalent que l'un des noyaux constituant les azoïques n'avait pas d'action antiseptique et publient le premier article sur la P. aminophénylsulfamide (1162 F) auquel ils s'attribuent l'action thérapeutique, et quelques mois plus tard, ils publient de nombreux travaux à l'appui de leur théorie.

Les recherches expérimentales se poursuivent, qui attribuent à des dérivés benzéniques pourvus des groupements sulfurés, autres que la sulfamide, tels que : les fonctions sulfone, sulfoxyde, sulfure, disulfure, thiophénol..., les succès thérapeutiques remarquables dans les pneumonies, streptococcies gonococcies, et concluent que l'action thérapeutique est liée au soufre faisant partie de ces fonctions.

Les premiers résultats dans la gonococcie furent publiés par Hérold, en avril 1937, Reuter, Rees et Colston le suivirent aux Etats-Unis. Hanschell en juillet 1937, avec Créan et Whithy publient leurs résultats en Angleterre.

En France, c'est Durel en août 1937, qui le premier rapporte des cas favorables et publie en octobre, avec Raymond, Girard et Gallix, ses résultats (28 octobre 1937).

En Allemagne, Fenk publie les résultats obtenus avec l'Uliron.

Depuis janvier 1938, les publications se succèdent : Barbellion et Garibaldi, publient une série d'articles sur les résultats obtenus en grande échelle à l'Hôpital Necker, avec le 1161 F (18 juin 1938) travail complet, qui porte sur l'action du médicament sur l'organisme tout entier et son action sur le gonocoque avec toutes ses indications.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Mode d'action. Mode d'absorption. Elimination.

A) Mode d'action.

Les sulfamides ont-ils une action sur les microbes *in vitro*? La question est discutée. On a émis des hypothèses très diverses, que si elles ne s'opposent pas les unes aux autres, sont de difficile interprétation; on peut les grouper en tenant compte des substances thérapeutiques employées par les auteurs dans leurs essais :

1° Domagk avec la sulfamido-chrysoïdine constate que son inactivité *in vitro*, contraste avec son activité *in vivo* [D. M. W. 61, 250-(1935)]. Cette inactivité fut vérifiée par Galehook, Kenny, Long et Bliss.

Pour Broga-Rousseau, Bürger, Gley il y aurait une activité *in vitro* des colorants azoïques qui seraient capables de diminuer la virulence et la colorabilité des streptocoques.

Domagk avait attiré l'attention sur le rôle des leucocytes lors du traitement par les sulfamides.

Levaditti et Weisman ont insisté sur le fait que les médicaments sulfurés agissent « en activant le potentiel défensif de l'organisme », facilitant la leucocytose en s'opposant à l'encapsulation du streptocoque, et neutralisant ou empêchant la formation des leucocydines et des hémolysines microbiennes.

2^o J. et Mme Tréfouël, F. Nitti et Douet (*Ann. Méd. Chir.*, n^o 3, mars 1938) constatent l'action du 1162 F sur les moisissures.

Ils confirment la démonstration de Colehook, Brettle et O'Mesne sur l'action du 1162 F sur le streptocoque *in vitro*.

Le 1162 F a été trouvé actif *in vitro* sur le streptocoque (Colehook), le pneumocoque (Rosenthal). Le nerseiraie (Hong), le méningocoque (Braham).

Après une série d'expériences J. et Mme Tréfouël, Nitti, Douet sont arrivés à ces conclusions :

a) L'aminophényl-sulfamide exerce son action par lui-même, non transformé, et non comme résultat d'une oxydation, ni d'aucune transformation subie dans l'organisme ;

b) Que cette action s'exerce sur l'agent pathogène lui-même, qu'elle peut tuer (action bactéricide) ou en diminuer la virulence (action bactériostatique).

Le premier effet de ces deux actions est de rendre plus facile la phagocytose, mais le sulfamide ne paraît agir sur les leucocytes eux-mêmes, soit en exaltant

leur pouvoir phagocytaire, soit en augmentant leur nombre, d'ailleurs la splénectomie ne modifie en rien l'action thérapeutique du produit.

Les concentrations en sulfamides nécessaires pour que se manifeste l'action *in vitro*, sont sensiblement pareilles à celles qu'on peut doser dans le sang des animaux ou des malades traités.

Il est nécessaire d'un certain temps de latence pour que s'exerce l'action de l'aminophényl-sulfamide, ce qui a fait penser à une modification du métabolisme du streptocoque (Long et Bliss). Osgoad émet l'hypothèse d'une neutralisation de l'exatoxine streptococcique et à l'appui de sa thèse montre que les leucocytes restent inchangés dans les cultures de streptocoque en présence de sulfamide, alors qu'ils sont atteints dans les cultures témoins.

Colehook et Buttle ont constaté que le sang des malades traités par la p. aminophényl-sulfamide présentait des propriétés bactéricides lorsqu'il est recueilli et ensemencé avec un nombre limité de streptocoques.

De tous les dérivés voisins qui ont une action thérapeutique, certains agissent en libérant progressivement dans l'organisme l'amino-phényl-sulfamide ; d'autres (Uliron) semblent exercer par eux-mêmes une action directe sur les microbes.

B. Mode d'absorption.

La voie buccale paraît être le meilleur moyen d'introduction du médicament dans l'organisme.

Le médicament passe très vite dans le sang (4 heures en moyenne), on le retrouve aussi dans le liquide céphalo-rachidien. La voie sous-cutanée n'entraîne pas une concentration plus forte dans le sang et n'est utilisée que si des vomissements rendent impossible l'administration *per os*.

La voie intra-rachidienne peut être aussi employée (formes sévères ou cloisonnées de méningite cérébro-spinale).

C. Mode d'élimination.

Le sulfamide est éliminé presque en totalité par les urines. On le retrouve soit libre, soit sous forme de dérivé bloqué (acétylaminosulfamide). L'homme élimine 33 % de sulfamide libre et 77 % sous forme de dérivé.

La majeure partie du produit est éliminé en 24 heures, mais on peut encore retrouver des traces quelques jours après la dernière administration.

CHAPITRE DEUXIÈME

Action sur le gonocoque.

L'action est très différente selon l'emploi du sulfamide seule, ou avec traitement local associé ; ou bien encore qu'il s'agisse des blennorragies aiguës, subaiguës ou chroniques.

a) Sulfamide seul.

Dees et Colston en Amérique employèrent les doses suivantes :

4 gr. 80 chaque jour pendant 2 jours.

3 gr. 60 chaque jour pendant 3 jours.

2 gr. 40 par jour et cela pendant 4 à 8 jours.

Ils ont obtenu des résultats favorables sur 19 malades traités, avec guérison totale en un temps allant de deux à huit jours.

Héroid ne dépasse pas 2 gr. 70, et dans les métrites aiguës ne dépasse pas 2 gr. 40 et obtient sur 14 cas aigus : 4 guérisons dans un temps allant de 7 à 21 jours. Sur 14 cas chroniques : 1 échec, sur 4 subchroniques : 1 échec et 3 guérisons.

Durel donne 4 gr. par jour pendant la première semaine, 3 gr. pendant la seconde et éventuellement 2 à 3 gr. pendant 7 à 10 jours.

Selon lui, il faut commencer par une dose très forte, mais on observe des accidents : céphalée, asthénie, vomissements, œdème de la face..., etc. Avec des doses moindres la sulfamide seule ne paraît pas donner des résultats très satisfaisants.

Sur 35 cas, Durel a obtenu 29 guérisons en 8 jours, 3 cas médiocres et 3 échecs.

Barbellion avec des doses fortes (5 gr. par jour de 1162 F) à obtenu dans les blennorragies aiguës : 70 % des succès en 5 jours ; 30 % d'échecs inexplicables et difficiles à guérir par la suite. Ces doses peuvent provoquer des accidents. (Barbellion et Garibaldi, *Presse médicale*).

A petites doses (1 gr. 50 de 1162 F par jour) il obtient 20 % des succès, 80 % d'échecs.

Dans les blennorragies prolongées ou chroniques, Barbellion a obtenu : à doses fortes (4 gr. par jour) 80 % des succès dans des blennorragies ayant résisté à tout traitement et qui parfois dataient de 8 à 10 mois. Il paraît donc que dans ce cas la sulfamide exerce une action indiscutable ; ces résultats concordent avec ceux obtenus par le Professeur Heitz-Boyer.

La rapidité de la guérison paraît proportionnelle aux doses administrées ; les doses fortes sont mal supportées et provoquent parfois des accidents graves ; elles seront mieux supportées, cependant, si le malade garde le lit, mais dans la clientèle des hôpitaux, il est

difficile, sinon impossible d'obtenir des malades, la suspension de leur travail et moins encore l'hospitalisation.

Dans les cas favorables la sécrétion diminue dans les premières heures et dans les premiers jours ne contient plus des gonocoques, en même temps les urines s'éclaircissent.

Dans les cas défavorables, la sécrétion persiste, on retrouve toujours du gonocoque, les urines demeurent troubles, il faut alors arrêter le traitement, voué à l'échec, d'ailleurs avec le traitement classique, ils se révéleront très difficiles à guérir par la suite.

A petites doses, les sulfamides seuls, s'ils arrivent à atténuer les phénomènes, on ne peut pas parler de guérison absolue.

2° Sulfamide et traitement associé.

Les traitements mixtes employés sont nombreux, ils ont permis de diminuer les doses de sulfamide et de pouvoir instituer des traitements ambulatoires avec de très bons résultats.

Bellanger associe le sulfamide aux injections d'argyrol à 5 %. 25 guérisons sur 26 cas.

Cokkinis, Custine, Durel l'associent au permanganate de potasse.

Bellanger et Dreyfus à la thermothérapie et aux ondes courtes.

Créan avec le prontosil soluble en injection intramusculaire obtient 90 % des guérisons en 15 jours.

Cokkinis l'associe au vaccin.

Barbellion, à l'Hôpital Necker, l'emploie différemment suivant qu'il s'agisse des blennorragies aiguës ou chroniques.

Dans les blennorragies sub-aiguë, récente et localisée à l'urètre antérieure : traitement super-abortif qui a l'avantage sur l'abortif classique qu'il réussit même dans les blennorragies datant de 48 heures.

La durée moyenne du traitement est de 5 jours.

1^{er} jour :

a) Injection intramusculaire de 1 cc. 5 de vaccin anti-gonococcique Pasteur.

b) Absorption de 3 gr. de 1162 F (6 comprimés à 0 gr. 50) en doses fractionnées (1 comprimé toutes les 3 heures) ;

c) Injection urétrale de 5 cc. de vitellinate d'argent (vitargyl) de 2 à 10 % (selon l'état de la muqueuse urétrale).

2^e jour :

a) Injection même dose de vitargyl (5 cc.) ;

b) 3 gr. de 1162 F.

3^e jour :

a) Injection intramusculaire de 1 cc. 5 de vaccin antigonococcique Pasteur ;

b) 3 gr. de 1162 F ;

c) Injection urétrale de 5 cc. de vitargyl.

Les 4^e et 5^e jours, 1 lavage par jour (selon la méthode de Janet), de permanganate de K ou d'oxycya-

nure d'Hg à 0 gr. 25 pour 1.000. On met les sujets en observation pendant 3 ou 4 jours, avant de faire les classiques épreuves de guérison.

Pourcentage des guérisons : 85 %.

Dans les blennorragies prolongées, chroniques, Barbellion donne des petites doses de sulfamide (1 gr. 50 à 2 gr. par jour) auxquelles on ajoute le traitement local au permanganate ou à l'oxycyanure d'Hg. 80 % des guérisons dans la moyenne de 15 à 20 jours, et cela pour des blennorragies datant de plusieurs mois.

« Traiter toutes les blennorragies par les sulfamides nous paraît une grave erreur. Les indications actuelles nous paraissent précises :

a) Blennorragies subaiguës, localisées à l'urètre antérieures, récentes : traitement super-abortif ;

b) Blennorragies prolongées, chroniques : chimiothérapie plus traitement local.

Dans les complications de la blennorragie :

a) Epididymites : peu d'efficacité de la chimiothérapie qui est incapable de la guérir (2 cas) et de la prévenir (2 cas d'épididymite : 1 cas d'urétrite postérieure avec sang en fin de miction) ;

b) Prostatite : adjuvant utile du traitement classique ». [Barbellion et Garibaldi (Société Française d'Urologie, 17 janvier 1938) ;

c) Blennorragie aiguë en pleine évolution, on commence par atténuer d'abord la maladie par quelques lavages, avant d'avoir recours au sulfamide, ou utiliser conjointement sulfamide et lavages.

CHAPITRE III

Action sur l'organisme.

Les sulfamides sont des corps qui ne sont pas dépourvus de toute toxicité. Tout l'intérêt d'un corps médicamenteux repose sur son indice thérapeutique qui est : le rapport : $\frac{C}{T} = \frac{\text{dose curative}}{\text{dose toxique}}$, il faut qu'il puisse détruire le germe sans léser l'organisme.

Cet indice est de :

1/4 pour la sulfamido-chrysoïdine,

1/8 pour la para-amino-phényl-sulfamide,

1/40 pour le benzyl amino-benzène-sulfamide (Halpen).

Les accidents signalés ne peuvent pas être imputés tous aux sulfamides, mais peut-être à leur association avec une autre substance, tel est le cas des agranulocytoses rapportées.

Si les doses fortes sont mieux supportées, quand le malade garde le lit et suit un régime approprié, la grande majorité des intolérants s'observe chez des malades que pour des raisons sociales ne peuvent pas être au repos et qui au contraire sont astreints à des travaux fatigants et qui ne suivent pas un régime quelconque.

Les accidents sont très variés, nous ne donnerons ici qu'un bien bref aperçu ; nous parlerons dans un chapitre à part, de l'action des sulfamides sur la spermatogénèse.

A. Accidents d'ordre général.

1^o Céphalée, parfois très violente, occipitale ou frontale ;

2^o Asthénie, souvent profonde ;

3^o Troubles digestifs : douleurs stomacales, nausées et vomissements, anorexie, diarrhée ;

4^o Vertiges, étourdissements, prostration, somnolence ;

5^o Ictère ;

6^o Hypothymie ;

7^o Œdèmes.

B. Accidents cutanés.

1^o Erythèmes : du type rubéiliforme, morbilliforme, scarlatiniforme, dont la fréquence est plus marquée du 7^e au 11^e jour ;

2^o Phénomènes urticariens : anaphylactoïde, puis urticaire du visage, des plis d'articulations de l'abdomen ;

3^o Photosensibilisation : nous avons constaté, à l'Hôpital Necker, chez un de nos malades qui avait pris 18 grammes de septoplix, une formidable éruption de taches rouges sur la face et les mains, parties

qu'il avait particulièrement exposées au soleil, ces phénomènes disparurent en 4 jours par simple arrêt du traitement.

C. Accidents nerveux.

Etats sub-comateux (Armand-Delille).

Polynévrite avec parésie des mains (Janet).

Hallucinations auditives (Barbellion).

Névrite optique (Bucy).

D. Accidents sanguins.

La présence du noyau benzénique et la parenté avec l'aniline devaient faire prévoir ces accidents (Barbellion, Société Française d'Urologie, 17 janv. 1938).

1° *Sulfhémoglobinémie, méthémoglobinémie.*

La cyanose est la première manifestation évidente. Barbellion l'a obtenue deux fois ; mais elle n'est pas constante, et il faut se souvenir que toute cyanose au cours du traitement par le sulfamide n'est pas forcément d'origine sulfhémoglobinique.

L'emploi de sulfate de soude ou de magnésie paraît en déclencher la formation de sulfhémoglobine.

Ces troubles constatés surtout chez les anglosaxons seraient dus à la notable quantité de soufre fermentescible contenu dans leurs aliments.

2° *Agranulocytose. Anémie.*

On a signalé plusieurs cas d'agranulocytose. Young, Most, Borel en ont cité chacun un ; mais il est frappant de constater dans presque tous ces cas une association médicamenteuse avec le sulfamide.

Harney et Janaway ont signalé un cas d'anémie. Kohn a observé trois cas d'anémie hémolytique aiguë.

Lavenant (Société Française d'Urologie, 15 nov. 1939) signale les troubles de l'état sanguin qu'il a lui-même observé, à savoir :

Diminution de la teneur en hémoglobine.

Diminution du nombre des globules rouges.

Diminution du nombre des globules blancs et des polynucléaires neutrophiles, apparition des métamyélocytes.

Pour Barbellion et Garibaldi (Société Française d'Urologie, 17 janvier 1938) l'action sur la formule sanguine se manifeste nettement :

a) Le taux de l'hémoglobine a été abaissé chez deux malades de 80 % et 75 % ;

b) Le nombre d'hématies est souvent diminué 4.500.000 dans un cas, 4.400.000 dans un autre et un cas où ce chiffre était tombé à 3.500.000.

c) Le nombre des leucocytes est souvent diminué ;

d) Le nombre des polynucléaires neutrophiles est souvent augmenté : 70 à 76 % (au lieu de 60). Un cas de formule inversée : 55 p. 100 de neutrophiles (abaissement) et 28 p. 100 des moyens mononucléaires (au lieu de 12 p. 100) ;

e) Le nombre des moyens mononucléaires est souvent augmenté (14, 17, 23, 58 pour 100) ;

f) Le nombre des formes de transition est souvent augmenté, 4, 7, 12, et même 14 pour 100 (au lieu de 2 pour 100).

E. Accidents rénaux.

a) Bouchat (Société Française d'Urologie, 15 nov. 1937) a été le premier à signaler des cas où la constante d'Ambard est augmentée, l'élimination de la phénolsulfonephtaléine diminuée.

Barbellion et Garibaldi (Société Française d'Urologie, 17 janvier 1937), donnent les résultats de leurs recherches :

1° Albuminurie, sur 150 cas, n'en ont pas trouvé ;

2° Cylindrurie, un cas survenu après absorption de 5 gr. de 1162 F le premier jour et 3 gr. le deuxième jour.

Fatigue considérable, cyanose, cylindres, hématies dans les urines qui disparaissent en 10 jours ;

3° Constante : semble défavorablement influencée : un malade passe de 0,070 à 0,090 après avoir absorbé 12 gr. de médicament ;

4° P. S. P. L'action sur l'élimination de la P. S. P. est notable. Un sujet passe d'une P. S. P. de 70 à une de 35, puis à 30 et se maintient à ce taux 26 jours après le traitement.

Un autre passe de 60 à 30 et on lui trouve 13 jours après la fin du traitement une P. S. P de 45.

DEUXIÈME PARTIE

Action sur la spermatogenèse.

Généralités.

Ce sont Gaubert et Motz (*Soc. de Biol. et Siècle médical* du 15 fév. 1938) qui, les premiers, attirèrent l'attention sur les troubles de la spermatogenèse causés par les sulfamides.

Ces auteurs avaient pratiqué des examens du sperme chez vingt-trois malades, auxquels ils avaient donné des doses de sulfamide allant de 20 à 70 gr. : ils constatèrent une diminution du nombre des spermatozoïdes dans 44,37 % des cas. Ils donnent les chiffres suivants :

Spermatozoïdes nombreux (plus de 100 par champ) :
39,13 %.

Spermatozoïdes diminués (de 20 à 100 par champ) :
30,43 %.

Spermatozoïdes rares (de 1 à 20 par champ) :
30,43 %.

Mais sur 449 spermes des sujets ayant eu diverses affections gonococciques traitées et guéries par les méthodes classiques, ces mêmes auteurs ont trouvé :

Spermatozoïdes nombreux (plus de 100 par champ):
85,5 %.

Spermatozoïdes diminués (de 20 à 100 par champ);
7,8 %.

Spermatozoïdes rares (de 1 à 100 par champ): 0,4 %.

Azoospermie 8,2 %.

Ces examens ont été pratiqués à l'état frais ; liquéfaction du liquide séminal par séjour à l'étuve à 37° pendant une demi-heure, une heure avec 0 cc. 60.
Obj. 7.

L'interprétation des résultats est rendue difficile car non seulement le nombre des spermatozoïdes varie d'un champ à l'autre du microscope, mais chez un même sujet le nombre d'éléments peut varier d'un moment à l'autre sans qu'on puisse en donner l'explication.

En plus, il y a des azoospermies transitoires, dont les excès génitaux peuvent en être la cause ; Lloyds, Jones et Haye, expérimentant sur des lapins, trouvent que le nombre des cellules reproductives tombe presque à zéro au bout de quatre heures au vingtième coït.

Pour éviter ces causes d'erreur, nous aurions voulu faire les examens de sperme, le sujet étant au repos génital depuis 5 à 6 jours, mais nous avons dû y renoncer, car nous avions affaire, soit à des sujets mariés ou bien des pollutions nocturnes venaient troubler les conditions désirées.

Nous avons pratiqué nos examens dans la mesure du possible, en tenant compte des difficultés qu'on

rencontre avec des malades qui ne se prêtent pas volontiers aux examens qu'ils ne jugent pas indispensables et qui ne suivent pas à la lettre les règles qu'on leur indique pour le prélèvement et la conduite à suivre pour le traitement.

Nos examens ont été pratiqués : avant, pendant et quelque temps après l'absorption du sulfamide, et sur des malades atteints d'urétrites banales non gonococciques et chez lesquels on pouvait faire sans grand inconvénient des examens du liquide séminal à n'importe quel moment.

CHAPITRE I

De la valeur du liquide séminal.

Nombre et qualité des spermatozoïdes.

On estime, chez l'homme, à 135 millions par centimètre cube, le nombre habituel des spermatozoïdes : chez l'homme sain et fécond, le pourcentage d'éléments normaux est de 80 % ; lorsque le nombre d'éléments anormaux dépasse 20 %, on peut estimer que la valeur fécondante de l'individu est atteinte.

Nombre et qualité vont de pair, si la quantité n'a pas en elle-même de valeur absolue, il faut en tenir compte, car la rareté est proportionnelle à la qualité.

En ce qui concerne la qualité, nous nous sommes tenus dans nos travaux à l'examen à l'état frais, par lequel nous avons pu constater la mobilité, le nombre d'éléments morts et le degré de survie des spermatozoïdes.

Avant d'imputer les troubles de la spermatogenèse aux sulfamides, nous croyons utile de faire remarquer que : 1° l'examen local du patient peut révéler des affections chroniques qui peuvent modifier les sécrétions vésiculaires, prostatiques, etc., ou bien produire

des obstructions mécaniques : 2^o l'état général du sujet a une grande influence sur la vitalité du spermatozoïde. Les maladies aiguës, chroniques, les troubles dus à une intoxication produisent des modifications des humeurs qui peuvent avoir une grosse répercussion sur la spermatogenèse.

Le pH, la loi de l'isotonie jouent un grand rôle sur la valeur reproductive du spermatozoïde.

Les maladies infectieuses que, tels les oreillons du jeune âge, peuvent se localiser aux testicules, même si cela ne se produit pas, sont susceptibles de laisser une déficience de la spermatogenèse.

CHAPITRE II

Du prélèvement du sperme et des examens.^o

1^o Prélèvement.

La méthode que nous avons employée est la méthode directe, c'est-à-dire, sans l'intermédiaire du préservatif, qui cependant facile et commode, ne donne pas entière satisfaction. En effet, on a observé la mort des spermatozoïdes dans des examens pratiqués, une demi heure après prélèvement, mort qui peut être attribuée à des substances toxiques entrant dans la composition du caoutchouc, ou ajoutés soit comme antiseptique, soit pour conserver la souplesse du préservatif ; quoi qu'il en soit, on a trouvé chez ces mêmes sujets une parfaite vitalité des spermatozoïdes, par des examens faits avec d'autres modes de prélèvements.

Nous prions nos malades de suivre les indications suivantes :

1^o Le matin, après avoir uriné, recueillir le liquide séminal (par masturbation) directement dans un tube à essai stérile et bouché, que nous leur fournissons ;

2° Apporter le tube le plus tôt possible, après l'émission, afin que le manque de vitalité des spermatozoïdes ne puisse pas être imputé du fait que le sperme a séjourné trop longtemps en dehors de l'organisme ;

3° De le conserver à une température voisine de 37°, et pour cela mettre le tube bouché à l'ouate, dans une poche du vêtement la plus proche du corps.

Dès que l'échantillon est au laboratoire, le porter à l'étuve à 37° pendant une demi-heure ou une heure pour liquéfier le sperme.

2° Examen à l'état frais.

Prélever le sperme à l'aide d'une pipette, verser une ou deux gouttes sur une lame et recouvrir d'une lamelle ; porter sur le microscope, examiner avec faible grossissement (Oculaire 10 ×. Objectif 6).

On obtient ainsi un champ microscopique à grande surface, ce qui permet d'avoir une idée d'ensemble : 1° sur la mobilité des éléments qui peut être normale ou bien diminuée ou complètement abolie. [Pour Cary et Hotekkis, la mobilité ne serait pas un index de la valeur du spermatozoïde, on peut voir des formes anormales conserver leur mobilité] ;

2° Evaluer, *grosso modo*, l'abondance ou la rareté des spermatozoïdes qui, elle, a une grande valeur ;

3° L'abondance de mucus (qui avec la rareté des spermatozoïdes est une cause d'erreur avec la méthode de numération de Macomber et Sanders).

3^o Numération après coloration.

A) MÉTHODE CLASSIQUE.

1^o Etalement sur une lame d'une goutte de sperme, laisser sécher lentement à l'étuve à 37° ;

2^o Fixation rapide à la chaleur ;

3^o Fixation à l'alcool : verser sur la lame un peu d'alcool à 90°, incliner la lame pour faire couler l'excès, approcher la lame tenue par une pince, d'un bec Bunsen, pour enflammer l'alcool resté à la surface ;

4^o Recouvrir à l'aide d'une pipette toute la préparation de bleu de méthylène, laver immédiatement à l'eau ordinaire, sécher en secouant la lame, en soufflant dessus, en passant légèrement à la flamme.

Mais, malgré la double fixation par la chaleur et l'alcool, la préparation se décolle au cours de la coloration ou bien elle ne reste pas uniformément répartie dans la lame ; cette méthode ne rend pas possible une numération des spermatozoïdes établie en faisant une moyenne du nombre d'éléments dans chaque champ microscopique.

B) AU MOYEN DE L'HÉMATIMÈTRE DE MALASSEZ

(MÉTHODE DE MACOMBER ET SANDERS).

On utilise pour cela : une cellule de Nageotte et une pipette pour leucocytes.

Une solution de bicarbonate de soude à 5 %, sert de solvant, on y ajoute 1 % de formol, le bicarbonate

de soude a pour but, dissoudre le mucus, le formol, immobiliser les spermatozoïdes.

Le liquide séminal est aspiré dans la pipette jusqu'à la division 005 et la solution bicarbonate-formol jusqu'à la division 11 ; le contenu de la pipette est agité pour avoir un mélange homogène, on met dans la cellule de Nageotte une goutte de ce liquide et on fait la numération comme pour les globules blancs.

D'après le nombre des spermatozoïdes par millimètre cube on détermine le nombre par centimètre cube.

Nombre des spermatozoïdes par millimètre carré $\times 100$ (profondeur) $\times 20$ (dilution) = nombre des spermatozoïdes par millimètre cube $\times 1.000$ = nombre des spermatozoïdes par centimètre cube. Ce qui revient à multiplier le premier chiffre obtenu (nombre par millimètre carré) pour 2.000.000.

Deux causes d'erreur : 1^o Le liquide séminal contient trop de mucus ; ce qui se corrige en diluant 1 cc. de sperme au lieu de 5 avec 19 de solution bicarbonate-formol ; 2^o le liquide ne contient que très peu de spermatozoïdes, et alors on compte directement les spermatozoïdes du sperme, dans la cellule de Nageotte, sans dilution préalable.

Cette méthode est facile à comprendre, mais parfois la numération est difficile, d'ailleurs on a toujours besoin d'un hématémètre et d'une pipette spéciale, et ce sont là des objets qu'on n'a pas toujours sous la main.

Nous nous sommes arrêtés à la méthode préconisée

par Barbellion et notre prédécesseur dans ce travail : Torres-Léon (Thèse de la Faculté de Paris). Nous avons employé de temps à autre et la méthode classique et la méthode de Macomber et Sanders pour avoir un point de repère et de contrôle.

Voici la méthode que nous avons employée.

1° Dilution du sperme dans de l'eau : 10 gouttes de sperme (dilution choisie après différents essais, comme la plus appropriée) correspondent à peu près à un demi-centimètre cube; avec une pipette graduée on mesure 0 cc. 5 de sperme et 5 cc. d'eau.

On verse le tout dans un tube à essai, on agite jusqu'à obtenir un mélange homogène ;

2° Etalement d'une goutte de ce mélange sur la totalité d'une lame de la même façon qu'un frottis de sang ;

3° Fixation : a) à la flamme ; b) à l'alcool : verser sur la lame un peu d'alcool à 90°, faire couler l'excès, approcher d'un bec Bunsen pour enflammer l'alcool reste à la surface ;

4° Coloration. Recouvrir totalement la lame de fus-chine phéniquée, la laisser 30 secondes, laver à l'eau ;

5° Sécher la préparation en soufflant dessus et en la passant rapidement à la flamme. La porter sous le microscope. Objectif immersion 1/12^e. Oc. 10 × 1. On obtient ainsi des champs de surface assez réduite et où il est facile de compter les éléments ;

6° Numération : compter les éléments trouvés dans 20 champs différents ; pour cela, nous divisons la lame dans le sens de la longueur en 4 lignes paral-

lèles, sur chaque ligne nous comptons 5 champs en déplaçant la lame sur la platine du microscope.

Il ne restera plus qu'à additionner les chiffres trouvés sur chaque champ, diviser le total par 20, ou l'on trouve ainsi la moyenne des spermatozoïdes par champ.

Mais nous avons employé un mélange sperme-eau, qui est une dilution au dixième, il faudrait donc multiplier le chiffre de la moyenne par 10. Pour simplifier le calcul, comme d'une part nous divisons par 20 pour obtenir la moyenne, et d'autre part nous multiplions par 10 pour ramener la dilution, il est plus simple de diviser par 2 le chiffre de l'addition des 20 champs, ce qui revient exactement au même, en effet diviser par 20, pour multiplier ensuite par 10 équivaut à diviser par 2.

Tant au point de vue calcul, comme dans la marche à suivre pour la coloration, la méthode est simple et facile.

Si dans l'examen direct à l'état frais le facteur personnel d'appréciation du nombre d'éléments et leur mobilité, joue un grand rôle, rien de pareil à craindre une fois la lame colorée et fixée, opérations qui ont toujours été faites de façon identique et par la même personne, en effet, si on examine la lame quelque temps après et par plusieurs personnes si elles ne peuvent pas toutes tomber sous les mêmes champs microscopiques, la somme des chiffres trouvés dans chaque champ sera sensiblement la même.

Observations.

Malgré les difficultés à pouvoir suivre les malades des consultations hospitalières, nous avons pu pratiquer des examens de sperme des sujets ayant arrêté tout traitement sulfamidé depuis plus d'un mois, et chez lesquels nous avons fait plusieurs examens du liquide séminal, assez longtemps après la dernière absorption de sulfamide, ce qui nous a permis de tirer des conclusions sur la durée des troubles causés par ce médicament à la fonction spermatogénétique.

Nous donnons nos résultats dans les tableaux suivants :

TABLEAU N° I.

Examens pratiqués sur des malades atteints d'urétrite à germes banaux.

Le premier examen du sperme est pratiqué toujours avant l'absorption du sulfamide, le second immédiatement après que la dose totale (en général 10 gr.) a été absorbée.

Les autres examens s'échelonnent dans des délais variant entre 15 jours, 1 mois, et plus, après la dernière prise de sulfamide :

1^o Peig...

1^{er} examen du sperme : le 18 mars 1938.

A l'état frais : spermatozoïdes très peu nombreux, mobiles.

Numération après coloration sur 20 champs. Moyenne
= 2. Absorption de 14 gr. de 1162 F en 6 jours.

2^e examen du sperme le 26 mars 1938.

A l'état frais : spermatozoïdes très peu nombreux, quelques immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 2'5.

3^e examen le 21 juillet 1938.

Etat frais : très nombreux spermatozoïdes, très mobiles, quelques immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 2'5.

2^o Marg...

1^{er} examen du sperme le 21 mars 1938.

Etat frais : très nombreux, très mobiles.

15 gr. de 1162 F en 6 jours.

2^e examen, 27 mars 1938.

Etat frais : très nombreux spermatozoïdes, très mobiles, quelques immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 8'5.

3^e examen du sperme le 17 mai 1938.

Etat frais : spermatozoïdes très nombreux, très mobiles.

Etat frais : spermatozoïdes très nombreux, très mobiles, pas d'immobiles.

4^e examen du sperme le 11 juin 1938.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 30'5.

3^e Aug..., 27 ans.

1^{er} examen du sperme le 23 mars 1938.

Etat frais : nombreux immobiles, 1 ou 2 mobiles par champ.

Rodilone 8 gr. en 4 jours.

Septoplix 4 gr. en 2 jours.

Arrêt par douleurs très vives au ventre.

2^e examen du sperme le 31 mars 1938.

Etat frais : très nombreux spermatozoïdes, très mobiles, quelques immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 2.

3^e examen du sperme le 16 mai 1938.

Etat frais : spermatozoïdes très nombreux, très mobiles, quelques immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 9'5.

4^e examen du sperme le 26 juin 1938.

Etat frais : très nombreux spermatozoïdes, très mobiles, quelques immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 7.

4^e cas. Bert..., 28 ans.

1^{er} examen du sperme le 14 avril 1938.

Etat frais : assez nombreux, mobiles, quelques immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 1'5.

10 gr. de 1162 F en 4 jours.

2^e examen du sperme le 18 mai 1938.

Etat frais : très nombreux spermatozoïdes, mobiles,
quelques immobiles.

3^e examen du sperme le 20 juin 1938.

Etat frais : spermatozoïdes très mobiles, quelques im-
mobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 16.

5^e cas. — Stanh...

1^{er} examen du sperme le 5 avril 1938.

Etat frais : spermatozoïdes nombreux, très mobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 36'5.

A l'hématimètre 42.000.000.

10 gr. de 1162 F en 5 jours.

2^e examen du sperme le 11 avril 1938.

Etat frais : peu nombreux spermatozoïdes, très mobi-
les, quelques immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 11.

A l'hématimètre : 12.000.000.

3^e examen du sperme le 24 août 1938.

Etat frais : assez nombreux spermatozoïdes, très rares
immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 2'5.

6^e cas. — Couc..., 29.

En 1930, blennorragie compliquée de prostatite.

1^{er} examen du sperme le 6 avril 1938.

Etat frais : très peu mobiles, mobiles, rares immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 1'5.

10 gr. de 1162 F en 6 jours.

10 gr. de Rodilone en 5 jours.

2^e examen du sperme le 20 avril 1938.

Très petite quantité de sperme.

À l'hématimètre = 2.300.000.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 0'5.

3^e examen du sperme le 25 juin 1938.

Examen frais impossible, le sperme étant pris la veille.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 0'2.

4^e examen du sperme le 1^{er} juillet 1938.

Etat frais : assez nombreux spermatozoïdes, très mobiles, quelques immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 3.

7^e cas. — Suz..., 37 ans.

1^{er} examen du sperme le 9 mai 1938.

Etat frais : spermatozoïdes peu nombreux, majorité d'immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 1'5.

10 gr. de 1162 F en 4 jours.

2^e examen du sperme 13 mai 1938.

Etat frais : spermatozoïdes en nombre moyen, quelques uns immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 6.

3^e examen du sperme le 30 mai 1938.

Etat frais : nombreux spermatozoïdes très mobiles, quelques immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs.
= 16.

8^e cas. — Arm..., 26 ans.

1^{er} examen du sperme le 1^{er} juillet 1938.

Etat frais : spermatozoïdes nombreux, très mobiles, rares immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs.
= 3'5.

10 gr. de 1162 F en 4 jours.

2^e examen du sperme le 8 juillet 1938.

Etat frais : assez nombreux spermatozoïdes, très mobiles, rares immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 3'5.

3^e examen du sperme le 20 juillet 1938.

Etat frais : nombreux spermatozoïdes, très mobiles, rares immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 4.

9^e cas. — Buis..., 28 ans.

1^{er} examen du sperme le 1^{er} juillet 1938.

Etat frais : spermatozoïdes peu nombreux, mobiles, rares immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 2'5.

10 gr. de 1162 F en 4 jours.

2^e examen du sperme le 8 juillet 1938.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 2.

3^e examen du sperme le 23 juillet 1938.

Etat frais : spermatozoïdes très rares (1 à 3 par champ),
1 à 2 immobiles par champ.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 1.

10^e cas. — Paol..., 44 ans.

1^{er} examen du sperme le 5 juillet 1938.

Etat frais : spermatozoïdes très nombreux, très mobiles,
quelques immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 29'5.

9 gr. de 1162 F en 4 jours.

2^e examen du sperme le 13 juillet 1938.

Etat frais : spermatozoïdes très nombreux, très mobiles,
rares immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 43.

3^e examen du sperme le 29 juillet 1938.

Etat frais : spermatozoïdes peu nombreux, mobiles,
nombreux immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 16.

4^e examen du sperme le 13 août 1938.

Etat frais : peu nombreux spermatozoïdes, mobiles,
assez nombreux immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 17'5.

11^e cas. — Sail..., 35 ans.

1^{er} examen du sperme le 13 juillet 1938.

Etat frais : spermatozoïdes très peu nombreux, peu
mobiles, rares immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 0'35.

10 gr. de 1162 F en 5 jours.

2^e examen du sperme le 12 août 1938.

Etat frais : spermatozoïdes très peu nombreux, peu
mobiles, rares immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 0'5.

3^e examen du sperme le 28 août 1938.

Etat frais : spermatozoïdes peu nombreux, très mobi-
les, rares immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 3.

12^e cas. — Meri..., 25 ans.

1^{er} examen du sperme le 4 août 1938.

Etat frais : spermatozoïdes très nombreux, très mobi-
les, quelques immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 25.

10 gr. de 1162 F en 4 jours.

2^e examen du sperme le 18 août 1938.

Etat frais : très nombreux spermatozoïdes, mobiles,
quelques immobiles.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 23.

3^e examen du sperme le 27 septembre 1938.

Numération après coloration moyenne sur 20 champs
= 55.

Nous observons sur ces 12 cas, qu'aussitôt après l'absorption du sulfamide il y a chute sensible du nombre des spermatozoïdes, chute qui peut atteindre le 50 %, la mobilité des spermatozoïdes paraît aussi un peu modifiée. Sur 9 de ces cas, le phénomène est passager, en effet, le nombre des spermatozoïdes revient aux environs du chiffre trouvé lors du premier examen, et dans certains cas le dépasse, il est aussi intéressant d'observer que le retour à la normale s'effectue dans un temps relativement court (1 mois environ).

Dans les observations n^{os} 5 et 9, le nombre des spermatozoïdes diminue sans remonter par la suite, par contre chez le n^o 10, immédiatement après l'absorption du sulfamide, il y a augmentation notable suivie de chute, puis à nouveau tendance à remonter; on peut expliquer ce dernier résultat par les conditions dans lesquelles les examens sont faits, à part le facteur individuel d'appréciation de l'observateur, les malades, malgré nos pressantes recommandations, ne viennent pas toujours dans les mêmes conditions (repos génital depuis 6 jours, etc...).

Sur les cas suivants nous n'avons pu pratiquer que 2 examens, le premier avant toute prise de sulfamide, le second après absorption de la dose totale du médicament.

Noms	Doses de sulfamide en gr.	Durée du traitement en jours	Examen à l'état frais Avant traitement	Examen à l'état frais Après traitement	Numération après coloration moyenne sur 20 champs	
					avant	après
Lev ...	4	4	Spermatozoïdes peu nombreux, peu mobiles, majorité immobiles	Spermatozoïdes peu nombreux, assez mobiles, rares immobiles	21	13'
Mart .	19	9	Spermatozoïdes nombreux, très mobiles, assez nombreux immobiles	Spermatozoïdes assez nombreux, mobiles. Nombreux immobiles	11'5	6'5
Bar ...	10	4	Nombreux spermatozoïdes, très mobiles, rares immobiles	Nombreux spermatozoïdes très mobiles, rares immobiles	10	7'5
Nic ...	10	4	Spermatozoïdes peu nombreux, mobiles, quelques immobiles	—	11'5	9
Mac ...	10	4	Spermatozoïdes très peu nombreux, mobiles, quelques immobiles	Très rares spermatozoïdes mobiles (1 à 3 par champ), immobiles (5 à 6 par champ)	1'5	1'5
Deb ...	10	9	Spermatozoïdes assez nombreux, très mobiles, rares immobiles	Azoospermie	4	0
Bard .	10	9	—	Spermatozoïdes nombreux très mobiles, Assez nombreux immobiles	7'5	12
Sim ...	17	15	Spermatozoïdes nombreux, très mobiles, Rares immobiles	Spermatozoïdes assez nombreux, mobiles. Quelques immobiles	15'5	11'5
Houd.	10	4	Spermatozoïdes très nombreux, très mobiles. Quelques immobiles	Spermatozoïdes très nombreux, très mobiles. Quelques immobiles	18	21
Gen ...	10	4	Spermatozoïdes, peu nombreux mobiles. Quelques immobiles	Peu nombreux spermatozoïdes, mobiles. Quelques immobiles	6	2'5
Paul..	10	4	Spermatozoïdes rares, (3 à 4), quelques immobiles	Spermatozoïdes nombreux, très mobiles	2'5	32
Lec ...	10	4	Spermatozoïdes nombreux, très mobiles. Quelques immobiles	Nombreux immobiles	7	0'5
Laug .	10	5	Spermatozoïdes peu nombreux, très mobiles. Quelques immobiles	Spermatozoïdes peu nombreux, mobiles. Quelques immobiles	7'5	7

Dans 71 % de ces observations on note une diminution très sensible du nombre des spermatozoïdes.

TABLEAU N° II.

Noms	Doses de sulfamide en gr.	Durée du traitement en jours	Examen à l'état frais Avant traitement	Examen à l'état frais Après traitement	Numération après coloration moyenne sur 20 champs	
					avant	après
Jan ...	10 -	6	Spermatozoïdes très nombreux, très mobiles. Quelques immobiles	Spermatozoïdes nombreux, mobiles. Quelques immobiles	48	12
Tet ...	10	4	Spermatozoïdes nombreux, très mobiles. Quelques immobiles	Spermatozoïdes nombreux très mobiles. Quelques immobiles	21	39
Nad ...	10	5	Spermatozoïdes nombreux, très mobiles. Quelques immobiles	—	26'5	20'5
Jourd.	10	4	—	—	21'5	12'5
Guic...	10	4	Spermatozoïdes assez nombreux, très mobiles. Quelques immobiles	Spermatozoïdes peu nombreux mobiles. Rares immobiles.	7'5	4'5
Col....	18	7	—	Spermatozoïdes assez nombreux très mobiles. Peu nombreux immobiles	7	7'5
Lae ...	10	4	Spermatozoïdes assez nombreux, mobiles. Assez nombreux immobiles	Spermatozoïdes assez nombreux très mobiles. Assez nombreux immobiles	2'5	3'5
Geim .	20	9	Spermatozoïdes nombreux, très mobiles. Quelques immobiles	Spermatozoïdes nombreux, très mobiles. Quelques immobiles	19	13'5
Dig ...	30	15	Spermatozoïdes peu nombreux, très peu mobiles. Nombreux immobiles	Spermatozoïdes peu nombreux, mobiles. Rares immobiles	12'5	6'5
Feu ...	20	8	Spermatozoïdes très rares. Mobiles. Rares immobiles	Spermatozoïdes très rares, mobiles. Très rares immobiles	0'8	0'7
Rost ..	10	4	Spermatozoïdes nombreux très mobiles. Quelques immobiles	—	4'2	1'4
Fuc ...	10	9	Spermatozoïdes nombreux, très mobiles. Rares immobiles	Spermatozoïdes nombreux, très mobiles. Rares immobiles	25'5	9
Cov ...	20	15	Nombreux spermatozoïdes très mobiles. Quelques immobiles	Spermatozoïdes assez nombreux, très mobiles. Assez nombreux immobiles	9'5	12

La diminution est observée dans le 80 % des cas.

Conclusions

1. L'action des sulfamides sur le gonocoque est indiscutable.

Les échecs (qui sont même des aggravations) de la chimiothérapie sont souvent difficiles à guérir par la suite et résistent des mois à tout traitement : les doses fortes risquant d'être toxiques, on utilisera les doses moyennes.

2. Les conditions les plus favorables sont : au début, quand le gonocoque est récent et peu virulent, lorsqu'il a séjourné quelque temps dans l'organisme et sa virulence y a été atténuée.

3. L'action sur l'organisme se manifeste sur le foie, le rein, le sang.

4. Le testicule est souvent troublé dans ses fonctions :

En effet, dans 76 % de nos observations, il y a aussitôt après absorption de sulfamide, diminution notable du nombre des spermatozoïdes : cette diminution peut être très grande : 50 % et plus.

Si dans les 24 % restants il y a augmentation du nombre des spermatozoïdes, cela tient probablement

à ce que l'espace de temps compris entre le premier examen (avant toute prise de sulfamide) et le second est assez long pour avoir permis un retour à la normale.

5. La mobilité paraît atténuée souvent et le nombre des spermatozoïdes immobiles accru.

6. L'action sur la spermatogenèse semble être passagère et ne paraît pas laisser des séquelles.

Sur 12 malades chez lesquels nous avons pu examiner le sperme longtemps après traitement, 9 sont revenus à la normale (chiffre trouvé lors du premier examen, avant toute prise de sulfamide) ; ce retour s'effectue dans un délai relativement court, un mois environ.

7. Les troubles ne sont pas proportionnels aux doses de sulfamide absorbées, le facteur terrain doit certainement intervenir, car si les troubles peuvent survenir avec de très petites doses, ils peuvent être absents avec des fortes doses.

Vu : le Président de la thèse,

M. CHEVASSU.

Vu : le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- BARBELLION (P.). — Diagnostic et traitement de la blennorrhagie chez l'homme et la femme. Maloine, Paris.
- Cent cas de traitement superabortif. Communication au Congrès d'Urologie, 1938.
- Expérimentation du 1162 F dans la blennorrhagie. *Bulletin Soc. franç. d'Urol.*, janvier 1938.
- BARBELLION (P.) et GARIBALDI. — Chimiothérapie de la blennorrhagie par le 1162 F. *Journal d'Urologie*, mai 1938.
- Gonocoque et chimiothérapie. *Presse médicale*, n° 49, juin 1938.
- BARBELLION (P.) et NICOLAÏDES. — Action des sulfamides sur l'organisme, notamment sur le sang. *Journal des Praticiens*, oct. 1938.
- BARBELLION (P.). — Action des sulfamides sur la spermatogenèse. *Bull. Soc. d'Urol.*, 16 mai 1938.
- BELDING (D. L.). — Fertility in male: technical problems in establishing standards of fertility. *Am. J. Obs. and Gynec.*, dec. 1933.
- BORST (J. G. C.). — Death from agranulocytosis after treatment with protosil flamm. *Lancet*, 26 juin 1937, n° 237, p. 1519.
- CANJ (W. H.) and HOTCHKIS (R. S.). — Semen appraisal, differential stain that advensers study of cell morphology. *J. A. M. assoc.*, février 1934, n° 102, p. 587.

- COLEBROOK (L.) and PURDIE (A. W.). — Treatment of 106 cases of puerperal fever by sulphanilamide. (streptocide). *Lancet*, 27 nov. 1937, p. 1237.
- DISCOMBE (G.). — Sulphaemoglobinemia following sulfanilamide treatment. *Lancet*, mars 1937, p. 626.
- DOMAGK. — Ein Beitrag zur chemotherapia der bakteriellen Infektionen. *Deuts. Wehnschr.*, 15 févr. 1935, n° 61, 250.
- DELS (J. E.) and COLSTON (J. A. C.). — Use of sulfanilamide in gonococcic infections ; preliminary report *J. A. M. Assoc.*, 1937, t. 108, p. 1855.
- DUREL (P.). — Traitement de l'urétrite aiguë masculine par le 1162 F. *Ann. Mal. vén.*, août 1937.
- Recherches sur la chimiothérapie de la gonococcie à l'aide de plusieurs médicaments antibactériens récents. *Soc. franç. de Derm., Syph.*, 4 novembre 1937.
- Action dans la blennorrhagie du 1162 F. *Presse méd.*, 5 janvier 1938.
- FOURNEAU (E.), TRÉFOUEL (J. et M^{me} J.), NITTI, NITTI (F.), BOVET. — Rapport entre la constitution chimique et l'activité thérapeutique antimicrobienne des dérivés organiques du soufre : phényl-sulfamides, diphénylsulfures, diphénylsulfures-diphénylsulfones. *Ac. de Méd.*, 5 oct. 1937, in *Bull.*, 118, p. 310.
- FROST (L. D. B.). — Sulphamoglobinemia following anti-streptococcal chemotherapy. *Lancet*, 27 fév. 1937, n° 232, p. 310.
- GIRARD (R.), DUREL (P.), GALLIX (L.). — Action des paraminophénylsulfamides donnée par voie exclusivement buccale dans la blennorrhagie masculine et féminine. *Bull. Méd.*, 2 oct. 1937.
- HARVEY (A.-M.) et JANEWAY (C. A.). — Development of acute hemolytic anemia during administration of

- sulfanilamide. *J. A. M. Assoc.*, 3 juillet 1937, n° 109, p. 12.
- HERROLD (R. D.). — Treatment of gonorrhea and other infections in urinary tract with sulfanilamide. *Mal. and Cut. Rev.*, juillet 1937, n° 41, p. 468.
- LE LAURIER et FICH. — Recherches sur la vitalité du spermatozoïde. *La Médecine*. Paris, avril 1931.
- LEVADITI (C.) et VAISMAN (A.). — Action curative et préventive du chlorhydrate de 4 sulfamides, 2-4 diaminoazobenzène et de quelques dérivés similaires dans la streptococcie expérimentale. *Presse méd.*, 26 déc. 1935, n° 103.
- MACOMBER (D.) et SAUDERS (M. B.). — The spermatozoa court its value in the diagnosis, Prognosis and treatment of sterility. *The New Engl. J. of Med.*, May 1938, p. 981.
- MARSCHALL (E. K. J.), EMERSON (K. jr) and CUTHING (W. C.). — Para-aminobenzenesulfonamide; absorption and excretion: Method of determination in urine and blood. *J. Am. Assoc.*, mars 1938, n° 108, p. 953.
- MÆNCH (G. L.). — Biometrical Studies of Head Lengths of Human Spermatozoa. *J. Lab. et Clin. Med.*, jan. 1932, n° 17, p. 297.
- MAYER (R.-L.). — Recherches sur le mécanisme de l'action antistreptococcique des phénylamines sulfamidés. *Biol. Med. Suplement*, 1937, vol. 27.
- NEWMAN (B. A.) et SHACLITI (H.). — Sulfanilamide photosensitizing agent of skin. *J. A. M. Assoc.*, 25 sept. 1937, n° 109, p. 1036.
- NICOLAIDIS. — Les sulfamides, leur action sur le sang. Thèse de Paris, 1938.
- NITTI (F.) et BOVET (D.). — Action des 4-sulfamides-2-4-diamino-benzol (Prontosil) sur les infections streptococciques de la souris, provoqués par des strep-

- tocoques d'origine humaine. *C. R. Soc. Biol.*, t. 109, 1935, p. 1277.
- NITTI (F.), BOVET (D.) et TRÉFOUEL (J.). — Les septicémies streptococciques expérimentales et leur traitement par la para-amino-phényl-sulfamine. *C. R.*
- PATON (J. P. G.) and EATON (J. C.). — Sulfaemoglobinaemia and methemoglobinemia following administration of p-amino-benzene-sulfonamide. *Lancet*, 15 mars 1937, n° 232, p. 1159.
- POULAIN (P.). — Contribution à l'étude expérimentale de la sulfamide-chrysoïdine et de quelques-uns de ses dérivés. Thèse Paris, 1936.
- PALAZZOLI et BOUET (D.). — La chimiothérapie de la blennorragie par les dérivés organiques du soufre. *Presse méd.*, 10 janvier 1938.
- Conduite du traitement chimiothérapique de la blennorragie à l'aide des composés organiques du soufre (1162 F et 1399 F). *Paris méd.*, 12 mars 1938, p. 211.
- RAVINA (A.). — Indications et accidents du para-aminophénysulfamide. *Presse méd.*, 2 mars 1938.
- SIDI (E.). — Contribution à l'étude des accidents de la chimiothérapie. Thèse Paris, 1932.
- TRÉFOUEL (J. et Mme J.), NITTI (F.) et BOUET (D.). — Activité du p. aminophénysulfamide sur les infections streptococciques de la souris et du lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 25 nov. 1935, p. 756.
- Le mode d'action du p-aminophénysulfamide et des dérivés azoïques dans les septicémies streptococciques expérimentales. *P. M.*, 5 juin 1937, p. 839.
- TORRES (Léon). — Sulfamide et spermatogenèse. Thèse Paris, 1938.
- TZANCK. — Accidents de la chimiothérapie. *Rev. Le Sang*, n° 8, 1932.
- WENDEL (W. B.). — De l'emploi du bleu de méthylène dans

méthémoglobinémie par l'empoisonnement par le sulfanilamide. *J. A. M. A.*, 9 août 1937, n° 109, p. 1216.

YOUNG (C. J.). — Agranulocytosis and para-aminobenzene-sulfonamide. *Brit. Med.*, 17 juillet 1937, p. 105.